

## **Profil Pohon Keluarga (*Pedigree*) Siswa Dengan *Intellectual Disability (ID)* dan *Multiple Congenital Anomaly (MCA)* Di SLB Negeri Kendal**

Hesty Wahyuningsih<sup>1</sup>, Anggari Linda Destiana\*<sup>2</sup>, Nura Eky Vikawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran UNISSULA, Semarang, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Biologi, Fakultas Kedokteran UNISSULA, Semarang, Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran UNISSULA, Semarang, Indonesia

\* anggari.desiana@unissula.ac.id

---

### **ABSTRACT**

*Pedigree construction is one of the ways to seek the inheritance pattern of disease. Three generations pedigree has many benefit in genetic counseling session particularly in establishing a specific inheritance pattern such as autosomal recessive or dominant. This research aimed to analyze three generations pedigree in the family of ID and MCA patients in the Special school of Kendal. This is a descriptive observational study using the interview method in 33 student guardians or parents of ID and MCA students. Twenty-five of 33 respondents collect the complete data. This study showed that three generations of pedigree construction of 8 respondents could not conclude the inheritance pattern. The data showed that two pedigree are suspect of chromosomal abnormalities in the presence of family history with similar disorder, family history with ID and MCA, and family history with IUFD or stillbirth. Further investigation using cytogenetics, FISH, and microarray is needed to establish the diagnosis.*

**Keywords:** *Pedigree, ID, MCA, SLB N Kendal*

### **ABSTRAK**

Pembuatan pohon keluarga (*pedigree*) merupakan salah satu cara untuk mempelajari pewarisan sifat pada manusia dan mengetahui pola pewarisan suatu penyakit hereditas. *Pedigree* dapat dimanfaatkan saat pelaksanaan konseling genetik, terutama dalam menegakkan pola pewarisan spesifik seperti autosomal resesif atau dominan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis *pedigree* siswa dengan *ID* dan *MCA* di SLB Negeri Kabupaten Kendal. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif-observasional dengan metode wawancara. Penyusunan dan analisis *pedigree* dibuat berdasarkan data riwayat keluarga yang mencakup 3 generasi dari hasil wawancara dengan orangtua/wali siswa dengan *ID* dan *MCA*. Sejumlah 33 wali siswa/siswi SDLB N Kendal bersedia diwawancara, namun hanya 25 orang yang memberikan data pohon keluarga secara lengkap. Berdasarkan analisis *pedigree* 25 anak *ID* dan *MCA*, didapatkan 2 *pedigree* dengan kecurigaan kelainan tingkat kromosom dengan adanya keluarga dengan kelainan sejenis, riwayat keluarga dengan *ID* dan atau *MCA*, dan riwayat keluarga dengan *IUFD* atau *still birth*. Pemeriksaan kromosom, *FISH* dan *microarray* diperlukan untuk menegakkan diagnosis pada kasus *ID* dan *MCA* di SLB Negeri Kendal.

**Kata Kunci:** *Pedigree, ID, MCA, SLB N Kendal*

## PENDAHULUAN

Pohon keluarga (*pedigree*) merupakan diagram yang memberi gambaran tentang sifat atau keadaan dari individu yang dipelajari beserta para tetuanya (Russell, 2000). ID didefinisikan sebagai adanya keterbatasan signifikan pada fungsi intelektual dan perilaku adaptif yang diekspresikan dalam konsep, sosial dan ketrampilan adaptif praktis (Derakhshan dan Khaniani, 2016). Onset penurunan secara signifikan fungsi kognitif dan adaptif pada ID terjadi pada usia kurang dari 18 tahun (Mefford dkk., 2012). Prevalensi ID yaitu 2-3% dari populasi normal. Sekitar 50-70% ID merupakan sindromik yang berhubungan dengan munculnya tanda dan gejala kelainan medis serta perilaku (Milani dkk., 2015).

Pembuatan pohon keluarga merupakan salah satu cara yang dipakai untuk mempelajari pewarisan sifat pada manusia. Melalui daftar silsilah keluarga akan diperoleh dugaan yang baik dan pasti bahwa sifat tersebut adalah dipengaruhi oleh faktor keturunan. *Pedigree* juga dapat dijadikan dasar untuk menghitung besarnya resiko pewarisan sifat kepada keturunan berikutnya. Hasil dari pembuatan *pedigree* tersebut dapat dimanfaatkan saat pelaksanaan konseling genetik. Konseling genetik wajib dilaksanakan pada semua kasus ID dengan fenotip klinis sindromik (Moeschler dan Shevell, 2014).

Anomali kongenital (*congenital anomaly* / CA) juga dikenal sebagai cacat

lahir, kelainan kongenital atau malformasi kongenital merupakan kelainan pada bayi baru lahir yang disebabkan oleh kondisi prenatal. Kondisi tersebut berpengaruh terhadap kesehatan, perkembangan dan atau survival bayi (De Silva dkk., 2016). *Multiple Congenital Anomaly* (MCA) ditandai dengan adanya 2 atau lebih CA pada satu individu. MCA menyumbang 2-3% mortalitas bayi dan morbiditas anak di dunia. Manajemen yang tepat pada anak yang lahir dengan cacat kongenital meningkatkan kebutuhan akan fasilitas kesehatan. Penelitian epidemiologi dibutuhkan untuk memberikan informasi mengenai penyebab penyakit (Mossey dan Castillia, 2003).

Penelitian ini melibatkan siswa-siswa dan orang tua dari SLB Negeri Kendal. Pemilihan SLB Negeri Kendal sebagai tempat pengambilan sampel penelitian dikarenakan SLB Negeri Kendal merupakan SLB terbesar di Kendal dengan jumlah siswa SLB mencapai 183 orang dan belum pernah ada penelitian mengenai penyusunan profil pohon keluarga di SLB N Kendal. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis *pedigree* siswa dengan ID dan MCA di SLB Negeri Kabupaten Kendal dan mengetahui pola pewarisannya. Penyusunan *pedigree* para siswa SLB Negeri Kendal akan menunjang konseling genetik di Kabupaten Kendal yang bermanfaat untuk pasien dan keluarga.

## METODE

Desain penelitian ini adalah studi deskriptif-observasional. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Bioetik No. 388/XI/2017/Komisi Bioetik Fakultas Kedokteran UNISSULA. Subyek dipilih secara consecutive sampling sebanyak 25 subyek. Subyek penelitian merupakan orang tua/ wali dari siswa dengan ID dan MCA di SLB Kendal yang memenuhi kriteria inklusi yaitu wali siswa dengan ID dan atau MCA. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah wali siswa yang bukan orang tua kandung yaitu nenek/kakek/bibi/orang tua angkat. Subyek dipilih berdasarkan hasil pemeriksaan fisik, anamnesis, dan diagnosis sementara pada anak serta kesediaan orang tua untuk diwawancara yang dibuktikan dengan penandatanganan informed consent. Subyek diwawancara mengenai riwayat keluarga yang mencakup 3 generasi, kemudian pedigree dibuat menggunakan perangkat lunak Cyrillic. Analisis pedigree dilakukan dengan menyocokkan pedigree yang didapat dengan kemungkinan pola pewarisan sesuai teori pewarisan sifat atau dengan menganalisis kelainan yang terjadi pada setiap generasi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

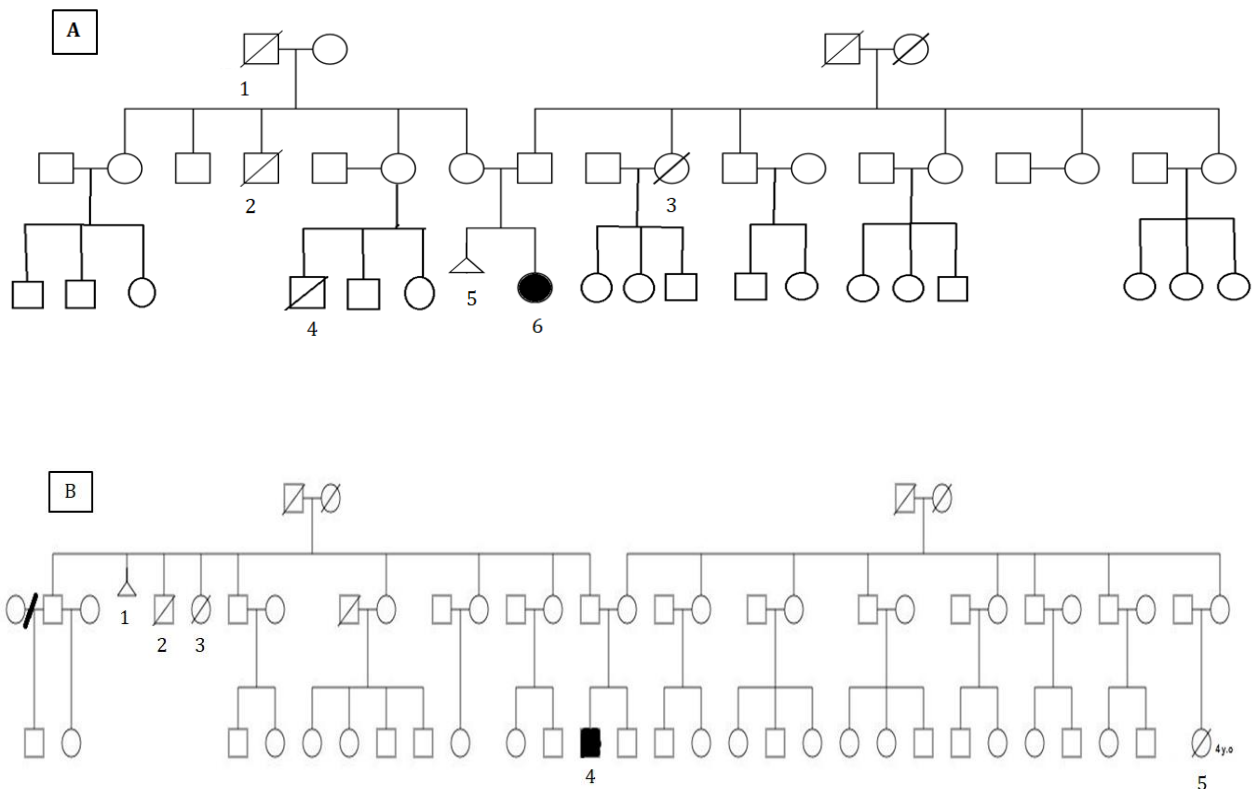
Penelitian ini dilaksanakan di SLB N Kendal. SLB N Kendal mempunyai siswa

tunagrahita sebanyak 84 orang yang terdiri dari 31 (37%) ringan dan 53 (63%) sedang. Proporsi total jenis kelamin laki-laki dibanding perempuan yaitu 62 (74%) dan 22 (26%), secara berurutan. Berdasarkan pemeriksaan fisik dan anamnesis pada anak-anak SDLB N Kendal, didapatkan 33 subyek penelitian yang didiagnosis *ID* dan *MCA*. Berdasarkan hasil wawancara silsilah keluarga terhadap 33 wali siswa/ siswi SDLB N Kendal, diperoleh 25 subyek yang memberikan data pohon keluarga secara lengkap (*pedigree* 3 generasi). Kedelapan responden diesklusi karena merupakan wali murid yang bukan orang tua (yaitu nenek/kakek/ bibi/ orang tua angkat), sehingga data *pedigree* 3 generasi tidak dapat disusun dengan lengkap. Dari 25 responden, tidak ditemukan adanya pernikahan saudara (*consanguinity*) di keluarganya dan tidak ditemukan anggota keluarga lain dengan gejala serupa pasien. Data tersebut menunjukkan bahwa tidak didapatkan pola pewarisan Mendelian pada seluruh subyek penelitian. Kecurigaan selanjutnya adalah pola pewarisan non mendelian, dimana dari *pedigree* diperkirakan bahwa yang paling mendekati adalah kelainan tingkat kromosom. Tabel 1 merupakan ciri-ciri dari pola pewarisan non-Mendelian tingkat kromosom.

**Tabel 1.** Pola Pewarisan non-Mendelian Tingkat Kromosom (Krautscheid dan LaGrave, 2016)

No	Kriteria	Jumlah (n)	Persen (%)
1	Riwayat Keluarga dengan ID dan atau CA/MCA	2	8
2	Riwayat Keluarga dengan Abortus Berulang	3	12
3	Riwayat Keluarga dengan <i>Intra Uterine Fetal Death</i> (IUFD)/ Bayi Meninggal Sesaat setelah Lahir	4	16

Subyek penelitian dengan kode NH-029 dan NH-037 menunjukkan gambaran yang paling mendekati pola pewarisan non mendelian tingkat kromosom, dimana terdapat riwayat keluarga dengan ID, CA/MCA dan riwayat keluarga dengan *Intra Uterine Fetal Death* (IUFD)/ bayi lahir meninggal sesaat setelah lahir.



**Gambar 1.** Pedigree Siswa dengan Kecurigaan Pola Pewarisan non-Mendelian Tingkat Kromosom.

- Subyek dengan Kode Sampel NH-029; 1: meninggal pada usia 67 tahun karena penyakit jantung; 2: meninggal sesaat setelah lahir; 3: menderita leukemia, meninggal pada usia 40 tahun; 4: meninggal sesaat setelah lahir; 5: abortus; 6: ID (pasien yang diperiksa).
- Subyek dengan Kode Sampel NH-037; 1: abortus; 2: ID, sudah meninggal usia 10 tahun; 3: meninggal sesaat setelah lahir; 4: ID (pasien yang diperiksa); 5: ID, tuli dan bisu, meninggal pada usia 4 tahun

Gambaran pohon keluarga (pedigree) yang ada pada keluarga tersebut. Pedigree dapat menggambarkan riwayat suatu merupkan tahap pertama dari evaluasi pada keluarga tentang suatu penyakit/kelainan kelainan genetik. Penyusunan pedigree

mempermudah konselor genetik untuk membuat diagnosis medik, memutuskan strategi pemeriksaan selanjutnya, mengetahui pola pewarisan suatu penyakit, mengidentifikasi dan menghitung resiko terjadinya penyakit pada saudara atau keturunannya, menentukan pilihan reproduksi, untuk edukasi kepada pasien sehingga pasien memahami penyakit & resikonya, dan membantu ketika membuat keputusan untuk manajemen kesehatan pasien (Bennett, 2010).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 25 pedigree siswa ID dan MCA tidak didapatkan pola pewarisan Mendelian pada seluruh subyek penelitian. Hal ini dapat dilihat dari tidak adanya riwayat yang sama pada anggota keluarga yang lain selain pada anak-anak yang dijadikan subyek penelitian dan tidak didapatkan consanguinity pada semua sampel penelitian. *Consanguinity* merupakan pernikahan saudara (sedarah) biasanya antar sepupu. *Consanguinity* pada keluarga berisiko menimbulkan peningkatan penyakit yang diturunkan secara autosomal resesif yang bisa muncul pada keturunan-keturunan selanjutnya (Krautscheid dan LaGrave, 2016).

Penelitian sebelumnya oleh Lubs et al., 2012 dan Vissers et al., 2016 menunjukkan bahwa terdapat beberapa pola pewarisan pada kelainan ID dan MCA (misalnya pada sindrom fragile X) adalah X-linked. Jika hasil penelitian merujuk pada penelitian sebelumnya, bahwa pola pewarisan ID dan

MCA khususnya sindrom fragile X adalah X-linked, maka setidaknya jika dirunut ke generasi atas pada anak-anak yang dijadikan subyek penelitian, akan ada anggota keluarga lainnya yang menderita ID dan MCA juga. Hal itu terjadi karena fenotip sindrom fragile X bisa muncul dalam genotip full mutasi, premutasi, atau carrier dari ibu. Sehingga penegakan diagnosis dan pewarisan sifat sindrom fragile X tidak hanya berdasarkan pohon keluarga.

Kecurigaan selanjutnya adalah pola pewarisan non mendelian, dimana didapatkan 2 *pedigree* yang diperkirakan mendekati ciri-ciri kelainan tingkat kromosom yang diturunkan. Ciri-ciri tersebut adalah adanya riwayat keluarga dengan ID dan atau CA/MCA, riwayat keluarga dengan keguguran berulang, dan riwayat keluarga dengan IUFD atau bayi meninggal sesaat setelah lahir (Krautscheid dan LaGrave, 2016). *Pedigree* subjek penelitian dengan kode NH-029 didapatkan 1 kasus ID, 2 kasus meninggal sesaat setelah lahir, 1 kasus keganasan (leukemia) yang meninggal pada usia 40 tahun, dan 1 kasus abortus. *Pedigree* subjek penelitian dengan kode NH-037 didapatkan 2 kasus ID, 1 kasus abortus, 1 kasus meninggal sesaat setelah lahir, dan 1 kasus ID dengan tuli dan bisu yang meninggal pada usia 4 tahun. Riwayat keluarga dengan abortus berulang tidak didapatkan pada kedua subyek penelitian. Pada masing-masing pedigree, baik NH-029 dan NH-037 hanya didapatkan 1 kali insiden abortus.

Abnormalitas kromosom dapat terjadi secara *de novo* atau diturunkan. Kelainan kromosom yang diturunkan dapat berupa duplikasi, delesi, atau *chromosomal rearrangements* yang menyebabkan ketidakseimbangan material genetik seperti translokasi yang diwariskan kepada keturunannya. *Chromosomal rearrangement* dapat berupa *balanced* atau *unbalanced*. Jenis *unbalanced* pada umumnya diturunkan dari orangtua yang karier/pembawa *balanced chromosomal rearrangement*. Kelainan yang muncul pada keturunannya dapat beragam sesuai dengan segmen kromosom yang mengalami delesi atau duplikasi (Krautscheid dan LaGrave, 2016).

Kelainan berupa ID dan MCA yang dialami subyek penelitian dengan kode NH-029 dan NH-037 penelitian diduga disebabkan oleh mutasi pada tingkat kromosom yang terjadi secara diturunkan dengan adanya insiden ID dan atau MCA pada anggota keluarga yang lain dan bayi yang meninggal sesaat setelah lahir (Stevens et al., 2016). Diagnosis mengenai penyebab terjadinya ID dan MCA di SLB Negeri Kendal perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa pemeriksaan kromosom, *fluorescent in situ hybridization* (FISH) dan *microarray*.

## KESIMPULAN

Penyusunan *pedigree* 3 generasi merupakan hal wajib yang harus dilakukan dalam wawancara dengan keluarga pasien ID dan MCA. Dari penelitian ini didapatkan 2 *pedigree* dengan kecurigaan pola pewarisan

non mendelian pada tingkat kromosom dengan terdapatnya ID dan atau MCA pada anggota keluarga yang lain dan bayi yang meninggal sesaat setelah lahir. Pemeriksaan kromosom, FISH dan *microarray* wajib dilakukan pada kasus ID dan MCA khususnya pada kasus dengan fenotip sindromik untuk menegaskan diagnosis dan menentukan risiko penurunan. Penelitian lain tentang penyusunan *pedigree* dan investigasi kromosom dan molekuler dengan sampel ID dan MCA semua siswa SLB di Kabupaten Kendal diperlukan untuk memetakan diagnosis kelainan ID dan MCA dan menentukan risiko penurunannya.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti berterimakasih kepada LPPM UNISSULA yang telah mendanai penelitian ini. Terima kasih juga kepada pihak SLB Kabupaten Kendal dan seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas kontribusinya pada penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bennett, R.L. 2010. *The Practical Guide to the Genetic Family History*. Second Edition. John Willey & Sons Inc., Canada.
- Derakhshan, S. M. &Khaniani, M. S. 2016. Cytogenetic findings in patients with intellectual disability and/or multiple congenital anomalies. *J Anal Res Clin Med*, 4, 97-103.
- DeSilva, M., Munoz, F. M., Mcmillan, M., dkk. 2016. Congenital anomalies: Case

- definition and guidelines for datacollection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 34, 6015–6026.
- Krautscheid, P. & LaGrave, D. 2016. Pedigree Analysis and Risk Assessment. Springer International Publishing Switzerland, 4, 63-76.
- Lubs, H.A., R.E. Stevenson, & C.E. Schwartz. 2012. Fragile X and X-linked Intellectual Disability: Four Decades of Discovery. *The American Journal of Human Genetics* 90: 579-590.
- Mefford, H. C., Batshaw, M. L. & Hoffman, E. P. 2012.Genomics, Intellectual Disability, and Autism.*N Engl J Med*, 366, 733-43.
- Milani, D., Ronzoni, L. & Esposito, S. 2015. Genetic Advances in Intellectual Disability.*J Pediatr Genet*, 4, 125–127.
- Moeschler, J. B. &Shevell, M. 2006. Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. *Pediatrics*, 117, 2304 -2316.
- Mossey, P. & Castillia, E. 2003. *Global registry and database on craniofacial anomalies*, Geneva, World Health Organization.
- Russell PJ. 2000. Fundamental of Genetics. 2nd ed. San Fransisco: An Imprint of Addison Wesley Longman, Inc. pp 44.
- Stevens, S.J.C., A.J. van Essen, C.M.A. van Ravenswaaij, A.F. Elias, J.A. Haven, S.H. Lelieveld, R.Pfundt, W.M. Nillesen, H.G. Yntema, K. van Roozendaal, A.P. Stegmann, C.Gilissen& H.G. Brunner. 2016. Truncating de novo mutations in the Krüppel-type zinc-finger gene ZNF148 in patients with corpus callosum defects, developmental delay, short stature, and dysmorphisms.*Genome Medicine* 8 (131): 1-10
- Vissers, L.E.L.M., C. Gilissen, & J.A. Veltman. 2015. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nature Reviews Genetics* 17(1): 9-18.